

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年11 月11 日 (11.11.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/096278 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/22, 31/366, 31/40, 31/4418, 31/47, 31/505, 31/404, A61P 3/10, 3/04, 9/10, 9/12
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/006100
- (22) 国際出願日: 2004 年4 月27 日 (27.04.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2003-123768 2003 年4 月28 日 (28.04.2003) JP  
特願2004-12265 2004 年1 月20 日 (20.01.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).
- (71) 出願人 および
- (72) 発明者: 下村 伊一郎 (SHIMOMURA, Ichiro) [JP/JP]; 〒560-0003 大阪府豊中市東豊中町1丁目3番11号 Osaka (JP). 松澤 佑次 (MATSUZAWA, Yuji) [JP/JP]; 〒665-0804 兵庫県宝塚市雲雀丘山手2丁目21-23 Hyogo (JP). 船橋 徹 (FUNAHASHI, Toru) [JP/JP]; 〒565-0861 大阪府吹田市高野台2丁目7番9号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高木 敏行 (TAKAGI, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 大野 彰夫 (OHNO, Akio); 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ADIPONECTIN PRODUCTION ENHANCER

(54) 発明の名称: アディポネクチン産生増強剤

(57) Abstract: It is intended to provide a medicinal composition containing an HMG-CoA reductase inhibitor as the active ingredient which aims at enhancing the production of adiponectin, treating or preventing hypoadiponectinemia, and so on.

(57) 要約: HMG-CoA還元酵素阻害剤を有効成分として含有するアディポネクチン産生増強、および、低アディポネクチン血症の治療または予防等のための医薬組成物を提供する。

WO 2004/096278 A1

## 明細書

## アディポネクチン産生増強剤

## [技術分野]

本発明は、1種または2種以上のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する、アディポネクチン産生増強；低アディポネクチン血症の治療または予防；インスリン抵抗性改善；シンドロームXもしくはメタボリックシンドロームの治療または予防；糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防；および、低アディポネクチン血症もしくはインスリン抵抗性症候群に起因する、糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための医薬組成物、ならびに、

1種または2種以上のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する、アディポネクチン産生増強；低アディポネクチン血症の治療または予防；インスリン抵抗性改善；シンドロームXもしくはメタボリックシンドロームの治療または予防；糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防；および、低アディポネクチン血症もしくはインスリン抵抗性症候群に起因する、糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための方法に関する。

## [背景技術]

アディポネクチンは、脂肪細胞から特異的に産生および分泌されるタンパクであり、エネルギーバランス、および、糖もしくは脂質の代謝に密接に関与している（Maeda, K.ら, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1996年, 第221巻, p.286-289）。実際に、循環器系疾患、糖尿病または肥満等の患者では、血中アディポネクチン濃度が、低下しており（Ouchi, N.ら, Circulation, 1999年, 第100巻, p.2473-2476；Lindsay, R. S.ら, Lancet, 2002年, 第360巻, p.57-58；Arita, Y.ら, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1999年, 第257巻, p.79-83）、また、腎臓疾患患者において、血中アディポネクチン濃度が低い患者は、血中アディポネクチン濃度が高い患者より、循環器系疾患による死亡率が高いことが

知られている (Zoccali, C. ら, Journal of American Society of Nephrology, 2002 年, 第 13 巻, p.134-141)。したがって、血中アディポネクチン濃度の低下した病態、いわゆる低アディポネクチン血症は、これら循環器系疾患 (動脈硬化症、高血圧症等)、糖尿病または肥満のような生活習慣病と密接に関連し、これらの根本的な原因の一つであると考えられている (Weyer, C. ら, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001 年, 第 86 巻, p.1930-1935; Hotta, K. ら, Diabetes, 2001 年, 第 50 巻, p.1126-1133)。したがって、低アディポネクチン血症の治療または予防は、低アディポネクチン血症に起因する上記生活習慣病の治療または予防にも有用である。

アディポネクチンは、THP-1 細胞の血管内皮細胞への接着、接着分子の発現、血管平滑筋細胞の分化およびマクロファージの泡沫細胞化等を抑制する作用を有することが知られている (Ouchi, N. ら, Circulation, 1999 年, 第 100 巻, p.2473-2476; Ouchi, N. ら, Circulation, 2001 年, 第 103 巻, p.1057-1063; Arita, Y. ら, Circulation, 2002 年, 第 105 巻, p.2893-2898; Ouchi, N. ら, Circulation, 2000 年, 第 102 巻, p.1296-1301; Yokota, T. ら, Blood, 2000 年, 第 96 巻, p.1723-1732)。これらの生体内現象は、動脈硬化の発症の初期段階で起こる本質的な現象であり (Ross, R. ら, Nature, 1993 年, 第 362 巻, p.801-809)、アディポネクチンが示すこれらの現象の抑制作用は、動脈硬化症の治療または予防において極めて有用である。また、実際に動物モデルにおいて、アディポネクチン濃度を上昇させることが、動脈硬化症の治療効果を有することが示されている (Okamoto, Y. ら, Circulation, 2002 年, 第 106 巻, p.2767-2770)。

また、アディポネクチンは、インスリン抵抗性および糖尿病とも密接に関連している (Kondo, H. ら, Diabetes, 2002 年, 第 51 巻, p.2325-2328)。低アディポネクチン血症下では、インスリン抵抗性が増大することが知られており (Weyer, C. ら, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001 年, 第 86 巻, p.1930-1935; Hotta, K. ら, Diabetes, 2001 年, 第 50 巻, p.1126-1133)、動物モデルにおいて、アディポネクチンの投与が、インスリン抵抗性の改善、肝臓での糖産生の抑制等の効果を有し、糖代謝改善作用を示すことが知られている (Yamauchi, T. ら, Nature Medicine, 2001 年, 第 7 巻, p.941-946; Berg, A. H. ら, Nature Medicine, 2001 年, 第 7 巻, p.947-953; Combs, T. P. ら, Clinical Investigation, 2001 年, 第 108 巻, p.1875-1881)。したがって、血中アディポネクチン濃度を上昇させることは、糖尿病およびそれに起因する糖尿病合併症の治療または予防に有用である。

インスリン抵抗性の亢進した病態、いわゆるインスリン抵抗性症候群は、糖尿病の主原因とな

る他、循環器系疾患（動脈硬化症、高血圧症等）または肥満のような生活習慣病の根本的原因であると考えられ（McVeigh, G. B.ら, Current Diabetes Reports, 2003年, 第3巻, p.87-92; Chaudhuri A. ら, Current Diabetes Reports, 2002年, 第2巻, p.305-310; Sorisky A. ら, American Journal of Therapeutics, 2002年, 第9巻, p.516-521）、上記生活習慣病の治療または予防において、インスリン抵抗性の改善は、重要な役割を果たしている。すなわち、インスリン抵抗性の改善は、インスリン抵抗性症候群に起因する上記生活習慣病の治療または予防にも有用である。上述のようにアディポネクチンは、インスリン抵抗性改善作用を有することから（Yamauchi, T. ら, Nature Medicine, 2001年, 第7巻, p.941-946）、アディポネクチンの産生を増強する薬剤は、インスリン抵抗性症候群の治療または予防に有用である他、インスリン抵抗性症候群に起因する糖尿病、糖尿病合併症、循環器系疾患（動脈硬化症、高血圧症等）もしくは肥満の治療または予防にも有用である。

また近年、脂質代謝異常性疾患、糖尿病、インスリン抵抗性症候群等が複合的に関連して冠動脈疾患のリスクを上昇させる病態としてシンドロームX（Syndrome X）、メタボリックシンドローム（metabolic syndrome）等の概念が提唱されている（Reave, G.M., Diabetes, 1988, 第37巻, p.1595-1607; DeFronzo, R.A. et al., Diabetes Care, 1991年, 第14巻, p.173-194; Matsuzawa, Y., nihonn-naikagaku-zasshi, 1995年, 第84巻, p.209-212）。上記のようにアディポネクチンは、これらシンドロームX、メタボリックシンドローム等の因子となるそれぞれの疾患の治療または予防に寄与し得ることから、アディポネクチンの産生を増強する薬剤は、シンドロームX、メタボリックシンドローム等の治療または予防にも有用である。

以上のことから、アディポネクチンの産生を増強する薬剤は、インスリン抵抗性を改善する作用を有し、アディポネクチン産生増強；低アディポネクチン血症の治療または予防；インスリン抵抗性改善；シンドロームXもしくはメタボリックシンドロームの治療または予防；糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防；および、低アディポネクチン血症もしくはインスリン抵抗性症候群に起因する、糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための医薬組成物として有用である。

これまである種のチアゾリジンジオン化合物またはカンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体アンタゴニストが、アディポネクチン産生増強作用を示すことが知られているが（例えば、Maeda, N. ら, Diabetes, 2001年, 第50巻, p.2094-2099.、Bensaid, M. ら, Molecular Pharmacology, 2002

年、第360巻、p.1623-1630.等)、HMG-COA還元酵素阻害剤がアディポネクチン産生増強作用、または、低アディポネクチン血症の治療もしくは予防効果を示すことは、知られていない。

HMG-COA(3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-COA)還元酵素阻害剤は、高脂血症治療薬としてよく知られている(例えば、米国特許第4346227号明細書等)。スタチン類は、代表的なHMG-COA還元酵素阻害剤であり、種々の臨床試験により、ヒトでの疾患予防効果が確認されている。例えば、プラバスタチンは、高脂血症患者を対象とした臨床試験において、動脈硬化症、冠動脈疾患および糖尿病の発症抑制効果(予防効果)を示すことが、報告されている(例えば、MacMahon, S.ら, *Circulation*, 1998年、第97巻、p.1784-1790.、Shepherd, J.ら, *Lancet*, 2002年、第360巻、p.1623-1630.、Freeman, D. J.ら, *Circulation*, 2001年、第103巻、p.357-362.等)。

しかしながら、HMG-COA還元酵素阻害剤が、動脈硬化症もしくは糖尿病の治療効果、または、糖尿病合併症、高血圧症もしくは肥満の治療もしくは予防効果を示すことは、知られていない。

また、ある種のHMG-COA還元酵素阻害剤が、インスリン抵抗性改善作用を有することが、報告されているが(例えば、Mangaloglu, L.ら, *Metabolism, Clinical and Experimental*, 2002年、第51巻、p.409-418.、Cingozbay, B. Y.ら, *Journal of International Medical Research*, 2002年、第30巻、p.21-25.、Paolisso, G.ら, *Atherosclerosis*, 2000年、第150巻、p.121-127.等)、プラバスタチンおよびロスバスタチンがインスリン抵抗性改善作用を有することは、これまで知られていない。

#### [発明の開示]

本発明者らは、HMG-COA還元酵素阻害剤が、優れたアディポネクチン産生増強作用を有し、アディポネクチン産生増強；低アディポネクチン血症の治療または予防；インスリン抵抗性改善；シンドロームXもしくはメタボリックシンドロームの治療または予防；糖尿病、糖尿病合併症(網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む)、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防；および、低アディポネクチン血症もしくはインスリン抵抗性症候群に起因する、糖尿病、糖尿病合併症(網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む)、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための医薬組成物として有用であることを見出し、本発明を完成した。

本発明は、1種または2種以上のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する、アディポネクチン産生増強；低アディポネクチン血症の治療または予防；インスリン抵抗性改善；シンドロームXもしくはメタボリックシンドロームの治療または予防；糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防；および、低アディポネクチン血症もしくはインスリン抵抗性症候群に起因する、糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための医薬組成物、ならびに、

1種または2種以上のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する、アディポネクチン産生増強；低アディポネクチン血症の治療または予防；インスリン抵抗性改善；シンドロームXもしくはメタボリックシンドロームの治療または予防；糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防；および、低アディポネクチン血症もしくはインスリン抵抗性症候群に起因する、糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための方法を提供する。

本発明は、

- (1) 1種または2種以上のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤を有効成分として含有するアディポネクチン産生増強のための医薬組成物、
- (2) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(1)の医薬組成物、
- (3) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤である(1)の医薬組成物、
- (4) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である(1)の医薬組成物、
- (5) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(1)の医薬組成物、
- (6) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである(1)の医薬組成物、
- (7) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する低アディポネクチン血症の治療または予防のための医薬組成物、

- (8) 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である(7)の医薬組成物、
- (9) 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(7)の医薬組成物、
- (10) 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである(7)の医薬組成物、
- (11) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有するインスリン抵抗性改善のための医薬組成物、
- (12) 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である(11)の医薬組成物、
- (13) 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(11)の医薬組成物、
- (14) 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである(11)の医薬組成物、
- (15) 1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有するシンドロームXもしくはメタボリックシンドロームの治療または予防のための医薬組成物、
- (16) HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロスバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(15)の医薬組成物、
- (17) HMG-C o A還元酵素阻害剤が、水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤である(15)の医薬組成物、
- (18) HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である(15)の医薬組成物、
- (19) HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(15)の医薬組成物、
- (20) HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである(15)の医薬組成物、
- (21) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する高血圧症の治療または予防のための医薬組成物、
- (22) 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、およ

び、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である(21)の医薬組成物、

(23) 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(21)の医薬組成物、

(24) 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである(21)の医薬組成物、

(25) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する肥満の治療または予防のための医薬組成物、

(26) 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である(25)の医薬組成物、

(27) 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(25)の医薬組成物、

(28) 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである(25)の医薬組成物、

(29) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する動脈硬化症の治療のための医薬組成物、

(30) 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である(29)の医薬組成物、

(31) 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(29)の医薬組成物、

(32) 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである(29)の医薬組成物、

(33) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する低アディポネクチン血症に起因する、糖尿病、糖尿病合併症(網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む)、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための医薬組成物、

(34) 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である(33)の医薬組



成物、

(35) 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(33)の医薬組成物、

(36) 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである(33)の医薬組成物、

(37) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤を有効成分として含有するインスリン抵抗性症候群に起因する、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための医薬組成物、

(38) 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である(37)の医薬組成物、

(39) 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(37)の医薬組成物、

(40) 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである(37)の医薬組成物、

(41) 1種または2種以上のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与するアディポネクチン産生増強のための方法、

(42) 1種または2種以上のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与するシンドロームXもしくはメタボリックシンドロームの治療または予防のための方法、

(43) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(41)または(42)の方法、

(44) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤である(41)または(42)の方法、

(45) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である(41)または(42)の方法、

(46) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(41)または(42)の方法、

(47) HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである(41)または(42)の方法、

(48) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する低アディポネクチン血症の治療または予防のための方法、

(49) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与するインスリン抵抗性改善のための方法、

(50) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する高血圧症の治療または予防のための方法、

(51) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する肥満の治療または予防のための方法、

(52) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する動脈硬化症の治療のための方法、

(53) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する低アディポネクチン血症に起因する、糖尿病、糖尿病合併症(網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む)、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための方法、

(54) 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与するインスリン抵抗性症候群に起因する、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための方法、

(55) 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である(48)乃至(54)のいずれかの方法、

(56) 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである(48)乃至(54)のいずれかの方法、または、

(57) 温血動物がヒトである(41)乃至(56)のいずれかの方法である。

本発明の有効成分化合物であるHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤は、HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害作用を示す化合物であれば、特に限定はなく、例えば、特開昭 57-2240 号公報(米国特許第 4346227 号明細書)、特開昭 57-163374 号公報(米国特許第 4231938 号明細書)、特開昭 56-122375 号公報(米国特許第 4444784 号明細書)、特開昭 60-500015 号公報(米国特許第 4739073 号明細書)、特開平 1-216974 号公報(米国特許第 5006530 号明細書)、特開平 3-58967 号公報(米国特許第 5273995 号明細書)、特開平 1-279866 号公報(米国特許第 5854259 号及び第 5856336 号明細

書)、または、特開平 5-178841 号公報 (米国特許第 5260440 号明細書) に記載された、HMG-C o A還元酵素阻害作用を有する化合物またはそれらの薬理上許容される塩もしくはエステルであり得、好適には、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、または、ロスバスタチンであり、より好適には、プラバスタチンまたはロスバスタチンであり、最も好適には、プラバスタチンである。

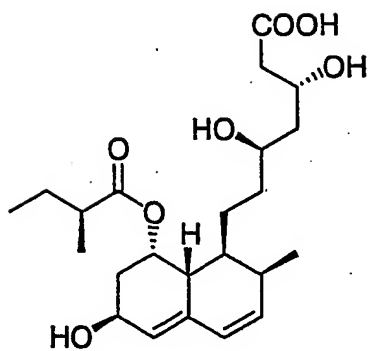
本発明の有効成分化合物であるHMG-C o A還元酵素阻害剤において、プラバスタチン、ロスバスタチン等のような水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤は、好適である。本発明において、水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤は、リン酸緩衝液 (pH7.0 乃至 8.0、好適には、pH7.0 乃至 7.5、より好適には、pH7.0) と1-オクタノールの間で測定した分配係数の対数 [ $\log (1\text{-オクタノール相の試験物質濃度}/\text{緩衝液相の試験物質濃度})$ ] が 1.0 以下 (好適には、0.5 以下、より好適には、0.0 以下) であるHMG-C o A還元酵素阻害剤である (McTaggart, F. ら, The American Journal of Cardiology, 2001 年, 第 87 巻, p.28B-32B ; Chapman, M. J. ら, Atherosclerosis Supplements, 2002 年, p.33-37 ; Shimada, Y. ら, Progress in Medicine, 1998 年, 第 18 巻, p.957-962)。上記分配係数は、常法 [Partition coefficient (n-octanol/water), OECD guidelines for testing of chemicals, Section 1, physical chemical properties, Paris, 1981 年, p.107, ; Shimada, Y. ら, Progress in Medicine, 1998 年, 第 18 巻, p.957-962] またはそれに準じた方法により、測定することができる。

また、本発明の有効成分化合物であるHMG-C o A還元酵素阻害剤において、プラバスタチンもしくはその誘導体、または、ロスバスタチンもしくはその誘導体も好適である。本発明において、プラバスタチンの誘導体は、特開昭 57-2240 号公報 (米国特許第 4346227 号明細書) に記載された、HMG-C o A還元酵素阻害作用を有する化合物またはそれらの薬理上許容される塩もしくはエステルであり、ロスバスタチンの誘導体は、特開平 5-178841 号公報 (米国特許第 5260440 号明細書) に記載された、HMG-C o A還元酵素阻害作用を有する化合物またはそれらの薬理上許容される塩もしくはエステルである。

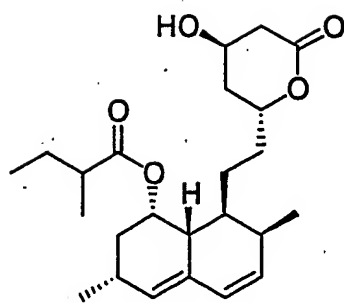
プラバスタチンは、特開昭 57-2240 号公報 (米国特許第 4346227 号明細書) に記載された、(+)-(3R, 5R)-3, 5-ジヒドロキシ-7-[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-ヒドロキシ-2-メチル-8-[(S)-2-メチルブチリルオキシ]-1, 2, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル]ヘプタン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル (例えば、上記プラバスタチンの一ナトリウム塩等) を包含する。ロバスタチンは、特開昭 57-163374 号公報 (米国特許第 4231938 号明細書) に記載された、

(+)-(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル (S)-2-メチルブチレートであり、その薬理上許容される塩もしくはエステルを包含する。シンバスタチンは、特開昭56-122375 号公報（米国特許第 4444784 号明細書）に記載された、(+)-(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-3, 7-ジメチル-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル 2, 2-ジメチルブチレートであり、その薬理上許容される塩もしくはエステルを包含する。フルバスタチンは、特開昭60-500015 号公報（米国特許第 4739073 号明細書）に記載された、(±)-(3R', 5S', 6E)-7-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(1-メチルエチル)-1H-インドール-2-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル（例えば、上記フルバスタチンの一ナトリウム塩等）を包含する。セリバスタチンは、特開平 1-216974 号公報（米国特許第 5006530 号明細書）に記載された、(3R, 5S, 6E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2, 6-ジ-(1-メチルエチル)-5-メトキシメチルピリジン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル（例えば、上記セリバスタチンの一ナトリウム塩等）を包含する。アトルバスタチンは、特開平 3-58967 号公報（米国特許第 5273995 号明細書）に記載された、(3R, 5S)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-(1-メチルエチル)-3-フェニル-4-フェニルアミノカルボニル-1H-ピロール-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシヘプタン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル（例えば、上記アトルバスタチンの 1/2 カルシウム塩等）を包含する。ピタバスタチンは、特開平 1-279866 号公報（米国特許第 5854259 号及び第 5856336 号明細書）に記載された、(E)-3, 5-ジヒドロキシ-7-[4'-(4"-フルオロフェニル)-2'-シクロプロピルキノリン-3'-イル]-6-ヘプテン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル（例えば、上記ピタバスタチンの 1/2 カルシウム塩等）を包含する。ロスバスタチンは、特開平 5-178841 号公報（米国特許第 5260440 号明細書）に記載された、(+)-(3R, 5S)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸であり、その薬理上許容される塩もしくはエステル（例えば、上記ロスバスタチンの 1/2 カルシウム塩等）を包含する。

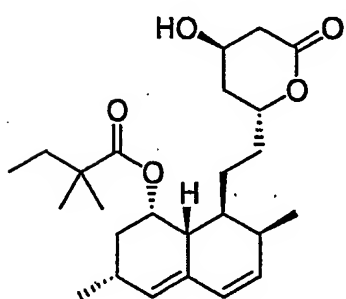
以下に、主なHMG-C o A還元酵素阻害剤の平面構造式を示す。



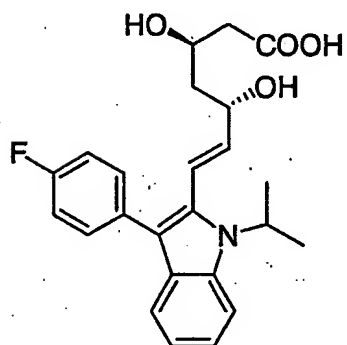
プラバスタチン



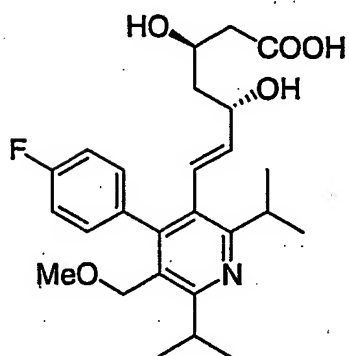
ロバスタチン



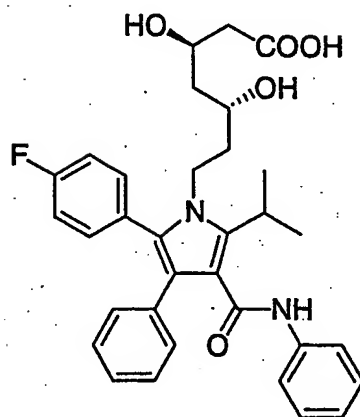
シンバスタチン



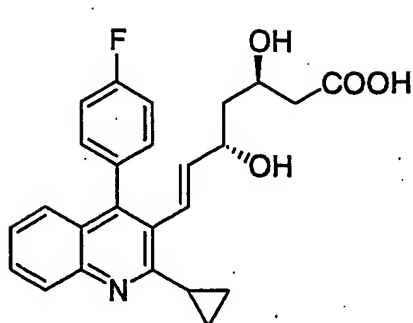
フルバスタチン



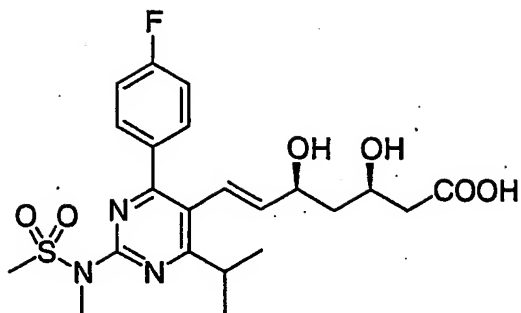
セリバスタチン



アトルバスタチン



ピタバスタチン



ロスバスタチン

上記HMG-C o A還元酵素阻害剤が不正炭素有する場合には、そのラセミ体、光学異性体およびそれらの混合物の全ては、本発明のHMG-C o A還元酵素阻害剤に包含される。また、上記HMG-C o A還元酵素阻害剤の水和物も、本発明のHMG-C o A還元酵素阻害剤に包含される。

本発明の有効成分化合物であるHMG-C o A還元酵素阻害剤においては、1種の化合物を単独で用いることができ、また、2種以上の化合物を用いることもできる。2種以上の化合物を用いる場合には、同時に用いることもでき、また、時間を置いて別々に用いることもできる。

本発明の有効成分であるHMG-C o A還元酵素阻害剤は、公知の方法〔例えば、特開昭57-2240号公報（米国特許第4346227号明細書）、特開昭57-163374号公報（米国特許第4231938号明細書）、特開昭56-122375号公報（米国特許第4444784号明細書）、特開昭60-500015号公報（米国特許第4739073号明細書）、特開平1-216974号公報（米国特許第5006530号明細書）、特開平3-58967号公報（米国特許第5273995号明細書）、特開平1-279866号公報（米国特許第5854259号及び第5856336号明細書）、特開平5-178841号公報（米国特許第5260440号明細書）等〕またはそれらに準じた方法に従い、容易に製造することができる。

#### 〔産業上の利用可能性〕

本発明の有効成分であるHMG-C o A還元酵素阻害剤を医薬（上記疾患の治療または予防のための医薬組成物）として使用する場合には、それ自体を原末として投与することができ、あるいは適宜の薬理上許容される、賦形剤、結合剤等と混合して、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、散剤、液剤、シロップ剤、トローチ剤、懸濁剤もしくは乳剤等の製剤として、経口的に、または、

注射剤、坐剤もしくは貼付剤等の製剤として、非経口的に（好適には、経口的に）投与することができる。

これらの製剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤、注射剤用溶剤等の添加剤を用いて、周知の方法で製造される。

賦形剤は、例えば、有機系賦形剤または無機系賦形剤であり得る。有機系賦形剤は、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、アルファー化デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；または、プルランであり得る。無機系賦形剤は、例えば、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；リン酸カルシウムのようなリン酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；または、硫酸カルシウムのような硫酸塩であり得る。

結合剤は、例えば、上記の賦形剤の化合物；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；または、ポリエチレングリコールであり得る。

崩壊剤は、例えば、上記の賦形剤の化合物；クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムのような化学修飾された、デンプンもしくはセルロース誘導体；または、架橋ポリビニルピロリドンであり得る。

滑沢剤は、例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイロウのようなワックス類；硼酸；グリコール；DLロイシン；フマル酸、アジピン酸のようなカルボン酸類；安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム塩；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；または、上記の賦形剤におけるデンプン誘導体であり得る。

乳化剤は、例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；または、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂

脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤であり得る。

安定剤は、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；無水酢酸；または、ソルビン酸であり得る。

矯味矯臭剤は、例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等であり得る。

希釈剤は、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、または、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類であり得る。

注射剤用溶剤は、例えば、水、エタノール、または、グリセリンであり得る。

本発明の有効成分であるHMG-C o A還元酵素阻害剤は、温血動物（特に、ヒト）に投与することができる。その投与量は、患者の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.1mg（好適には、0.5mg）、上限1000mg（好適には、500mg）を、非経口的投与の場合には、1回当たり下限0.01mg（好適には、0.05mg）、上限100mg（好適には、50mg）を、成人に対して、1日当たり1乃至6回、症状に応じて投与することができる。

本発明の有効成分であるHMG-C o A還元酵素阻害剤は、優れたアディポネクチン産生増強作用を有することから、その疾患の発症により血中アディポネクチン濃度が低下する疾患および血中アディポネクチン濃度が低下することにより発症する疾患（好適には、その疾患の発症により血中アディポネクチン濃度が低下する疾患）の治療または予防のための医薬組成物として有用である。本発明の有効成分であるHMG-C o A還元酵素阻害剤は、アディポネクチン産生増強；低アディポネクチン血症の治療または予防；インスリン抵抗性改善；シンドロームXもしくはメタボリックシンドロームの治療または予防；糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防；および、低アディポネクチン血症もしくはインスリン抵抗性症候群に起因する、糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための医薬組成物として、好適には、アディポネクチン産生増強；低アディポネクチン血症の治療または予防；インスリン抵抗性改善；および、低アディポネクチン血症もしくはインスリン抵抗性症候群に起因する、糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、



冠動脈疾患を含む)、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための医薬組成物として、より好適には、アディポネクチン産生増強;低アディポネクチン血症の治療または予防;および、低アディポネクチン血症に起因する、糖尿病もしくは動脈硬化症の治療または予防のための医薬組成物として、さらに好適には、アディポネクチン産生増強、および、低アディポネクチン血症の治療または予防のための医薬組成物として有用である。また、上記医薬組成物は、好適には、温血動物用であり、より好適には、ヒト用である。本発明の治療または予防のための医薬組成物は、好適には、治療のための医薬組成物である。

#### [発明を実施するための最良の形態]

以下、実施例および製剤例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

#### (実施例1) アディポネクチン産生増強作用 (in vitro)

##### (1) 細胞培養

前駆脂肪細胞株3T3-L1は、American Type Culture Collection (ATCC) より購入した。3T3-L1をコラーゲンコート処理した24穴プレートに播種し、飽和状態になるまで生育培地 (DMEM、25mM グルコース、10% FCS、100u/ml ペニシリン-0.1mg/ml ストレプトマイシン) で、37℃および5% CO<sub>2</sub>の条件下で培養した。細胞増殖が飽和状態になってから5日後に、培地を1μM インスリン、0.5mM 3-イソブチル-1-メチルキサンチンおよび1μM デキサメタゾンを添加した培地 (DMEM、25mM グルコース、10% FCS、100u/ml ペニシリン-0.1mg/ml ストレプトマイシン) に交換し、細胞の分化を開始した。2日後、培地を1μM インスリンを含む生育培地に交換し、細胞を2日間培養した。その後、培地を3日おきに新しい生育培地に交換し、分化開始から10日目の3T3-L1脂肪細胞を調整した。

水に難溶の試験化合物は、DMSOに溶解して使用した。水に易溶の試験化合物は、滅菌水に溶解した後、上記水に難溶の試験化合物について用いたものと同量のDMSOを加えて使用した。また、水に難溶の試験化合物の場合は、試験化合物をエタノールに溶解して、必要に応じて振とうした後、0.1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて使用してもよい。

3T3-L1を脂肪細胞に十分に分化させた後、最終濃度が10μMになるように試験化合物を培地に添加し、細胞を48時間培養した。その後、培地を交換し、さらに細胞を24時間培養した。培養後

の細胞をアディポネクチンmRNAの測定に、培養上清をアディポネクチン分泌量の測定に用いた。

## (2) アディポネクチンmRNAの測定

試験化合物で処理した後の細胞より、セバゾール(ナカライテスク)を用いてRNAを抽出した。抽出したRNAを鋳型として、ThermoScript Reverse transcriptase kit (登録商標、Invitrogen)を用いてcDNA合成を行った。合成されたcDNAをFastStrand DNA Master SYBR Green I (ロシュ・ダイアゴノスティック)を用いて増幅し、増幅されたPCR産物を、LightCycler (ロシュ・ダイアゴノスティック)により検出した。用いたプライマーおよび内部対照として用いた36B4の、配列および後記配列表中の配列番号を以下に示す。

アディポネクチン: 5' -GATGGCAGAGATGGCACTCC-3'

(配列番号1: アディポネクチンPCRプライマー)

5' -CTTGCCAGTGCTGCGGTCAT-3'

(配列番号2: アディポネクチンPCRプライマー)

36B4: 5' -GCTCCAAGCAGATGCAGCA-3' (配列番号3: 36B4PCRプライマー)

5' -CCGGATGTGAGGCAGCAG-3' (配列番号4: 36B4PCRプライマー)

定量RT-PCR法によりアディポネクチンのmRNA量を測定した。アディポネクチンのmRNA量は、試験化合物としてプラバスタチンおよびロスバスタチンを用いた群では、対照群に比較して、それぞれ1.6倍および1.3倍であった。

## (3) アディポネクチン分泌量の測定

アディポネクチンの培養上清への分泌は、ウェスタンブロッティング法により検出した。回収した培養上清0.5μlを12.5% SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動により分画し、分画後のタンパクをPVDF膜(ミリポア)に写した。その後、抗アディポネクチン抗体をPVDF膜に結合させ、PBSで洗浄後、Horseradish peroxidaseを結合した抗体と反応させた。PVDF膜を洗浄した後、ECL Detection Reagents (アマシャムファルマシア)を用いてアディポネクチンのバンドの検出を行った。バンドの定量は、デンストメーター(モルキュラーデバイス)により行った。

アディポネクチン分泌量をウェスタンブロッティング法により解析した。アディポネクチン分泌量は、試験化合物としてプラバスタチンおよびロスバスタチンを用いた群では、対照群に比較して、それぞれ1.7倍および1.6倍であった。

上記(2)および(3)の結果より、本発明の有効成分であるHMG-CoA還元酵素阻害剤は、優れたアディポネクチン産生増強作用を有し、アディポネクチン産生増強;低アディポネク

チン血症の治療または予防；インスリン抵抗性改善；および、低アディポネクチン血症もしくはインスリン抵抗性症候群に起因する、糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防等のための医薬組成物として有用である。

（実施例2）アディポネクチン産生増強作用（in vivo）および糖取り込み能増強作用

（1）プラバスタチンのマウスへの混餌投与

（i）動物

C57BL/6J マウス（雄性、5 週齢）を日本クレアより購入し、1 週間環境に馴化させた後、実験に使用した。飼育は1 ケージ5 匹で行い、餌（F2、船橋農場）および水は自由摂食させた。

（ii）日程

実験開始日に体重測定および採血を行い、体重および血糖値を指標に、1 ケージ5 匹で2 群に分けた。採血は、実験開始日、6 週目、11 週目、および、15 週目に行った。採血において、尾静脈よりヘパリン処理したキャピラリー管1 本分の血液を採取した。

（iii）投与方法

プラバスタチン粉末をF2 粉末に0.06%（wt/wt）になるように加え、均一になるよう調整し、個別ケージにそれぞれ給餌した。餌および一般行動を毎日最低1 回チェックした。

（iv）測定

血糖値は、採血日に測定した。アディポネクチンは投与実験終了後に、全血液サンプルについて同時に測定した。それぞれの測定にはグルコース CII-テストワコー（ワコー）、および、マウス/ラットアディポネクチン ELISA キット（大塚製薬）を用いた。

（2）プラバスタチン投与マウスを用いたインスリン負荷試験

プラバスタチンを15 週間混餌投与した群、および、非投与の群の C57BL/6J マウス（n=5）を2 時間絶食させた。各個体の体重を測定した後、インスリン（ヒューマリン、リリー）を0.5u/kg で腹腔内投与し、投与開始直前、開始後15 分、30 分、60 分、および、90 分に尾静脈より採血し、血糖値を測定した。

（3）プラバスタチン投与マウス由来の単離脂肪細胞を用いた糖取り込み能試験

（i）プラバスタチンを16 週間投与した群、および、非投与の群の C57BL/6J マウス（n=5）より精巢周囲脂肪組織を摘出した。摘出後の脂肪組織は、常に37℃の条件下で扱った。脂肪組織を

はさみで細かく切断し、1mg/ml コラゲナーゼ I (ワーシントン) を含んだ培地 (DMEM、1mM ビルビン酸ナトリウム、25mM Hepes pH7.4、0.1% BSA、100u/ml ペニシリン-0.1mg/ml ストレプトマイシン) を加え、37℃、80 回転/分で振とうした。反応後、2.5 倍容量の上記培地を加え、細胞懸濁液を 260  $\mu$ m のメッシュに通して脂肪細胞をふるい分け、再度 100  $\mu$ m のメッシュに通して脂肪細胞懸濁液を調整した。

(ii) 糖取り込み能試験は以下のように行った。脂肪細胞が各チューブに均等に分配されるように緩く攪拌しつつ上記細胞懸濁液 100  $\mu$ l、培地 90  $\mu$ l、および、インスリン溶液 10  $\mu$ l をポリスチレンチューブに加え、30℃で 30 分間培養した。その後、0.6  $\mu$ Ci の  $^3$ H 標識した 2-デオキシグルコースを加え、さらに 30 分間反応した。反応後の細胞懸濁液を、シリコンオイルを含むベンチューブに移し直ちに遠心した。脂肪細胞を含む上層のオイル層をナイフで切り出し、4ml の液体シンチレーションカウンタ用カクテル Hionic Fluor (パーキンエルマー) を含むガラスバイアルに移し、放射能比活性を測定した。測定された  $^3$ H 2-デオキシグルコースの放射エネルギーを、細胞中への糖取り込み量の指標とした。

#### (4) 結果

上記 (1) において、C57BL/6J マウスにプラバスタチンを 15 週間投与し、血糖値およびアディポネクチン濃度を測定した。アディポネクチン濃度の測定は、実施例 1 と同様の方法で行った。プラバスタチン投与群および非投与群の間で血糖値に優位な差はなかったが、投与群のアディポネクチン濃度は、非投与群の 1.28 倍であった。

上記 (2) におけるインスリン負荷試験では、インスリン投与後 60 分において、プラバスタチン投与群は、非投与群よりも有意に血糖値を下げた (非投与群の血糖値: 148mg/dl、投与群の血糖値: 110mg/dl)。

上記 (3) における C57BL/6J マウスの脂肪細胞において、プラバスタチン投与群は非投与群よりインスリン感受性が亢進し、糖取り込み能を上昇させた。プラバスタチン投与群の糖取り込み量は、非投与群の 1.4 倍であった。

以上の結果より、本発明の有効成分である HMG-CoA 還元酵素阻害剤は、アディポネクチン産生を増強させること、インスリン感受性を亢進させること、および、インスリン誘導性糖取り込み能を増強させることが明らかとなり、アディポネクチン産生増強; 低アディポネクチン血症の治療または予防; インスリン抵抗性改善; シンドローム X もしくはメタボリックシンドロームの治療または予防; 糖尿病、糖尿病合併症 (網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含

む)、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防；および、低アディポネクチン血症もしくはインスリン抵抗性症候群に起因する、糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための医薬組成物として有用である。

（製剤例1）錠剤

プラバスタチンナトリウム 10 部、乳糖 71.55 部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（LH21、信越化学工業）20 部、結晶セルロース（アピセル PH101、旭化成工業）20 部、および、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（ノイシリン FL2、富士化学工業）6.5 部をヘンシェルミキサー（三井鉱山）で混合した後、得られた混合物に 10%ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達）水溶液 13 部および適量の水を加え、ヘンシェルミキサーで練合する。得られた練合物を通気乾燥機で 60℃で、1 時間乾燥する。得られた乾燥物をφ1mm のスクリーンを装着したパワーミル（ダルトン）で整粒して、得られた顆粒 129.35 部およびステアリン酸マグネシウム（日本油脂）0.65 部を V 字型ミキサー（徳寿製作所）で混合する。得られた混合物を打錠して、径 7.0mm の錠剤を製造する。

## 請求の範囲

1. 1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有するアディポネクチン産生増強のための医薬組成物。
2. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第1項の医薬組成物。
3. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤である請求の範囲第1項の医薬組成物。
4. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である請求の範囲第1項の医薬組成物。
5. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第1項の医薬組成物。
6. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求の範囲第1項の医薬組成物。
7. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する低アディポネクチン血症の治療または予防のための医薬組成物。
8. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である請求の範囲第7項の医薬組成物。
9. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからな

る群より選択される薬剤である請求の範囲第7項の医薬組成物。

10. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求の範囲第7項の医薬組成物。

11. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有するインスリン抵抗性改善のための医薬組成物。

12. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である請求の範囲第11項の医薬組成物。

13. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第11項の医薬組成物。

14. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求の範囲第11項の医薬組成物。

15. 1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有するシンドロームXもしくはメタボリックシンドロームの治療または予防のための医薬組成物。

16. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第15項の医薬組成物。

17. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤である請求の範囲第15項の医薬組成物。

18. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロス

バスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である請求の範囲第15項の医薬組成物。

19. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第15項の医薬組成物。

20. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求の範囲第15項の医薬組成物。

21. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する高血圧症の治療または予防のための医薬組成物。

22. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である請求の範囲第21項の医薬組成物。

23. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第21項の医薬組成物。

24. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求の範囲第21項の医薬組成物。

25. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する肥満の治療または予防のための医薬組成物。

26. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である請求の範囲第25項の医薬組成物。



27. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第25項の医薬組成物。

28. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求の範囲第25項の医薬組成物。

29. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する動脈硬化症の治療のための医薬組成物。

30. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である請求の範囲第29項の医薬組成物。

31. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第29項の医薬組成物。

32. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求の範囲第29項の医薬組成物。

33. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有する低アディポネクチン血症に起因する、糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白内障、冠動脈疾患を含む）、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための医薬組成物。

34. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である請求の範囲第33項の医薬組成物。

35. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第33項の医薬組成物。

36. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求の範囲第33項の医薬組成物。

37. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤を有効成分として含有するインスリン抵抗性症候群に起因する、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための医薬組成物。

38. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である請求の範囲第37項の医薬組成物。

39. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第37項の医薬組成物。

40. 水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求の範囲第37項の医薬組成物。

41. 1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与するアディポネクチン産生増強のための方法。

42. 1種または2種以上のHMG-C o A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与するシンドロームXもしくはメタボリックシンドロームの治療または予防のための方法。

43. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、および、ロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第41項または第42項の方法。

44. HMG-C o A還元酵素阻害剤が、水溶性のHMG-C o A還元酵素阻害剤である請求

の範囲第41項または第42項の方法。

45. HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンもしくはその誘導体、および、ロスバスタチンもしくはその誘導体からなる群より選択される薬剤である請求の範囲第41項または第42項の方法。

46. HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第41項または第42項の方法。

47. HMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求の範囲第41項または第42項の方法。

48. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する低アディポネクチン血症の治療または予防のための方法。

49. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与するインスリン抵抗性改善のための方法。

50. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する高血圧症の治療または予防のための方法。

51. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する肥満の治療または予防のための方法。

52. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する動脈硬化症の治療のための方法。

53. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与する低アディポネクチン血症に起因する、糖尿病、糖尿病合併症（網膜症、腎症、神経症、白

内障、冠動脈疾患を含む)、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための方法。

54. 1種または2種以上の水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤の有効量を温血動物に投与するインスリン抵抗性症候群に起因する、高血圧症、肥満もしくは動脈硬化症の治療または予防のための方法。

55. 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンおよびロスバスタチンからなる群より選択される薬剤である請求の範囲第48項乃至第54項のいずれかの方法。

56. 水溶性のHMG-C<sub>o</sub>A還元酵素阻害剤が、プラバスタチンである請求の範囲第48項乃至第54項のいずれかの方法。

57. 温血動物がヒトである請求の範囲第41項乃至第56項のいずれかの方法。

## SEQUENCE LISTING

<110> Shimomura, Iichiro

Matsuzawa, Yuji

Funahashi, Tohru

Sankyo Company, Limited

<120> Adiponectin Production Enhancer

<130> FP0412KB

<160> 4

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Inventor: Shimomura, Iichiro

Inventor: Matsuzawa, Yuji

Inventor: Funahashi, Tohru

Inventor: Takagi, Toshiyuki

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: An adiponectin PCR primer.

<400> 1

gatggcagagatggcactcc 20

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: An adiponectin PCR primer.

<400> 2

cttgccagtgcigcggcat 20

<210> 3

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: A 36B4 PCR primer.

<400> 3

gtccaagcagatgcagca 19

<210> 4

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: A 36B4 PCR primer.

<400> 4

ccgatgtgaggcagcag 18

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006100

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/22, 31/366, 31/40, 31/4418, 31/47, 31/505,  
31/404, A61P3/10, 3/04, 9/10, 9/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/22, 31/366, 31/40, 31/4418, 31/47, 31/505,  
31/404, A61P3/10, 3/04, 9/10, 9/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS (STN), JMEDPLUS(JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	McFarlane SI. et al., 'Clinical review 145: Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond.; J.Clin. Endocrinol Metab. 2002, April; 87(4): 1451-8.	11-20, 29-40
X	Toru KOMAI, 'Statin no Totaisha heno Eikyo', Bio.Clin., Vol.17, No.10, pages 918 to 923, 10 September, 2002 (10.09.02), (ISSN:0919-8237) [Japanese]	11-20, 33-36
X	WO 00/56403 A1 (THE BRIGHAM AND WOMAN'S HOSPITAL, INC.), 28 September, 2000 (28.09.00), Full text & JP 2003-511347 A	21-24, 33-40

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10 June, 2004 (10.06.04)

Date of mailing of the international search report  
29 June, 2004 (29.06.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006100

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/76573 A2 (Novartis AG.), 18 October, 2001 (18.10.01), Claims 1, 4 & JP 2003-530342 A	11-40
X	JP 9-071540 A (Sankyo Co., Ltd.), 18 March, 1997 (18.03.97), Full text (Family: none)	29-40
X	Bellosta S. et al., 'Pleiotropic effects of statins in atherosclerosis and diabetes.; Diabetes Care. 2000 April; 23 Suppl 2: B72-8. (abstract), Medline [online], PMID: 10860194	29-40
A	Ichiro SHIMOMURA et al., 'Adiponectin; Shibo Shoshiki Yurai Kotonyobyō Kodomyaku Koka Holmon' Gekkan Medical Science Digest, Vol.28, No.12; pages 479 to 482; 25 November, 2002 (25.11.02), (ISSN: 1344-1027) [Japanese]	1-40
A	Toru FUNABASHI et al., 'Metabolic syndrome Koshikessho ni Okeru Naizo Shibo Chikuseki no Igi.', Naika. Vol.89, No.5, pages 849 to 854; 01 May, 2002 (01.05.02), (ISSN: 0022-1961) [Japanese]	1-40



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/006100

**Box No. I** Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item I.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:

a. type of material



a sequence listing



table(s) related to the sequence listing

b. format of material



in written format



in computer readable form

c. time of filing/furnishing



contained in the international application as filed



filed together with the international application in computer readable form



furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/006100

## Box No. II

Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 41-57

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 41 to 57 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17 (2) (a) (i) of the PCT and Rule of 39.1 (iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III

Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> A61K45/00, 31/22, 31/366, 31/40, 31/4418, 31/47, 31/505, 31/404, A61P3/10, 3/04, 9/10, 9/12		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> A61K45/00, 31/22, 31/366, 31/40, 31/4418, 31/47, 31/505, 31/404, A61P3/10, 3/04, 9/10, 9/12		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) MEDLINE/CAPLUS/EMBASE/BIOSIS(STN) JMEDPLUS(JOIS)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	McFarlane SI et al. 'Clinical review 145: Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond.' J Clin Endocrinol Metab. 2002 Apr;87(4): 1451-8.	11-20, 29-40
X	駒井亨, 'スタチンの糖代謝への影響', Bio Clin, VOL. 17 NO.10; PAGE. 918-923, 2002.09.10 (ISSN: 0919-8237) [Japanese]	11-20, 33-36
X	WO 00/56403 A1 (THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC.) 2000.09.28, 全文, & JP 2003-511347 A	21-24, 33-40
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行人若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 10.06.2004	国際調査報告の発送日 29.6.2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 川口 裕美子	4C 9829
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/76573 A2 (Novartis AG) 2001. 10. 18, 請求項1, 4 & JP 2003-530342 A	11-40
X	JP 9-071540 A (三共株式会社) 1997. 03. 18, 全文 (ファミリーなし)	29-40
X	Bellosta S et al. 'Pleiotropic effects of statins in atherosclerosis and diabetes.' Diabetes Care. 2000 Apr;23 Suppl 2:B72-8.(abstract) Medline [online], PMID: 10860194	29-40
A	下村伊一郎ら, 'アディポネクチン:脂肪組織由来抗糖尿病・抗動脈硬化ホルモン', 月刊メディカル・サイエンス・ダイジェスト, VOL.28 NO.12; PAGE.479-482; 2002.11.25 (ISSN: 1344-1027) [Japanese]	1- 40
A	船橋徹ら, 'Metabolic syndrome 高脂血症における内臓脂肪蓄積の意義', 内科, VOL.89 NO.5; PAGE. 849-854; 2002.05.01 (ISSN: 0022-1961) [Japanese]	1- 40

## 第I欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列 (第1ページの1. bの続き)

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際調査を行った。

a. タイプ ☒ 配列表

☐ 配列表に関連するテーブル

b. フォーマット ☐ 書面

☒ コンピュータ読み取り可能な形式

c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれる

☒ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された

☐ 出願後に、調査のために、この国際調査機関に提出された

2. ☒ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見:

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 41-57 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 41-57 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i) 及びPCT規則39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。